

Rozprawa doktorska

Ocena dynamiki zmian stężeń interleukiny IL-37, interleukiny IL-23 i interleukiny IL-33 u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym

Anna Witkowska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Promotor

prof. dr hab. n. med. Marlena Broncel

Promotor pomocniczy

dr n.med. Paulina Gorzelak-Pabiś

Łódź 2023

11 STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wprowadzenie

Ostre zespoły wieńcowe (ACS) są jedną z najpoważniejszych manifestacji chorób układu sercowo-naczyniowego, które obecnie dominują wśród przyczyn zgonu na całym świecie. Najskuteczniejszą formą leczenia ACS jest przezskórna pierwotna rewaskularyzacja (PPCI), która wiąże się z "reperfuzyjnym uszkodzeniem mięśnia sercowego" (IRI). W odpowiedzi układ immunologiczny wytwarza szereg cytokin o charakterze pro- i przeciwzapalnym. Interleukina (IL) 33 jest uważana za cytokinę o charakterze przeciwzapalnym, pełniąc również rolę alarminy w odpowiedzi na bodziec uszkodzający. Rozpuszczalna forma receptora dla IL-33 (sST2) działa, jako swoisty wymiatacz IL-33 ograniczając jej stężenie, a tym samym procesy przeciwzapalne. Badania dotyczące roli IL-33 w ACS są niejednoznaczne, jednak szereg dowodów wskazuje na jej korzystną rolę. Natomiast sST2 wiąże się hamowaniem korzystnej roli IL-33 w ACS. IL-37 to interleukina, której ekspresja jest wzmożona po stymulacji czynnikiem zapalnym. Dzięki swojemu przeciwzapalnemu charakterowi reguluje odporność wrodzoną i nabytą. Dane z badań wskazują na jej korzystną rolę w ACS. IL-23 ma charakter zapalny, wpływa na regulację odpowiedzi immunologicznej w szczególności na różnicowanie i stabilizację komórek Th17, a tym samym na produkcję IL-17 przez Th17. Oś IL-23/IL-17 ma kluczowe znaczenie w obronie przed patogenami zewnątrzkomórkowymi. Ponadto odgrywa ważną rolę w regulacji odpowiedzi autoimmunologicznej. Nieliczne dane z badań wskazują na niekorzystny wpływ IL-23 w ACS.

Cel pracy

Celem mojego badania była ocena dynamiki stężeń IL-33, IL-37, IL-23 w surowicy i ekspresji ich mRNA w PBMCs oraz stężenia sST2 w surowicy pacjentów z ACS poddanych PPCI w momencie wystąpienia ACS i 3 miesiące później.

Materiały i metody.

Do badania włączono 40 dorosłych pacjentów z ACS leczonych PCI. Pacjentów podzielono na grupę z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz grupę z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) + z niestabilną dławicą piersiową (UA). Poziomy IL-33, sST2, IL-37 i IL-23 w surowicy oznaczono metodą ELISA w momencie ACS oraz 3 miesiące

później. Dodatkowo zmierzono ekspresję mRNA IL-33, IL-37 i IL-23 w komórkach jednojądrowych krwi obwodowej (PBMCs) w momencie wystąpienia ACS i po 3 miesiącach.

Wyniki

Pacjenci z STEMI charakteryzowali się młodszym wiekiem, częściej byli aktywnymi palaczami nikotyny oraz rzadziej chorowali na choroby przewlekłe w porównaniu do grupy NSTEMI+UA. W grupie STEMI w porównaniu do NSTEMI+UA poziomy IL-33 w surowicy, ekspresja mRNA IL-37 w PBMCs były istotnie wyższe w momencie ACS, po 3 miesiącach od ACS poziom sST2 w surowicy był istotnie wyższy, natomiast poziomu IL-37 w surowicy był na granicy istotności. Zarówno stężenie IL-23 w surowicy jak i ekspresja mRNA w PBMCs nie wykazują istotnej różnicy pomiędzy STEMI oraz NSTEMI+UA w momencie ACS i 3 miesiące później. U wszystkich pacjentów z ACS po 3 miesiącach obserwowano istotny spadek stężenia sST2 w surowicy, w grupie STEMI poziom sST2 pozostał stale podwyższony. Obserwowano istotny spadek poziomu IL-33 oraz IL-37 w surowicy pacjentów z STEMI po 3 miesiącach od wystąpienia ACS. Nie odnotowano istotnych zmian stężeń IL-23 po 3 miesiącach od ACS. Nie wykazano istotnych korelacji pomiędzy IL-33, sST2, IL-37 i IL-23.

Wnioski

U pacjentów z STEMI obserwuje się większą, przeciwną dynamikę zmian stężeń IL-33 i IL-37 w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia incydentu niż u chorych z NSTEMI+ UA. STEMI charakteryzuje się większym nasileniem odpowiedzi immunologicznej wyrażonej przez stężenie IL-33, sST2, IL-37, zarówno w momencie wystąpienia ACS i po 3 miesiącach od PPCI. Istotnie wyższe stężenie IL-33 w surowicy bezpośrednio przed wykonaniem PPCI mogą wskazywać na rolę tej interleukiny jako alarminy uszkodzenia niedokrwienego, stężenia wyższe niż 118.36 pg/ml są dodatnim predyktorem wystąpienia STEMI, natomiast brak ekspresji mRNA IL-33 w PBMCs może świadczyć o miejscowym charakterze odpowiedzi immunologicznej. Obserwowany wzrost stężenia IL-37 wraz ze wzrostem ekspresji mRNA może wskazywać na reakcję o charakterze ogólnoustrojowym. Obserwowany wzrost ekspresji mRNA IL-23 w PBMCs u chorych po 3 miesiącach od ACS, bez tożsamego wzrostu IL-23 w surowicy, nasuwa przypuszczenie o mechanizmach obronnych, które zapobiegają niekorzystnej nadmiernej syntezie IL-23.

12 STRESZCZENIE W JEZYKU ANGIELSKIM

Introduction

Acute coronary syndrome (ACS), is one of the most severe manifestation of cardiovascular disease, currently dominating the causes of death worldwide. The most effective method of ACS treatment is primary percutaneous coronary intervention (PPCI) which implicates ischaemia-reperfusion injury (IRI). The immunological system produces a number of pro- and anti-inflammatory cytokines in response.

Interleukin (IL) 33 is considered an anti-inflammatory cytokine, in addition acting as an alarmin in response to a injury stimulus. The soluble form of IL-33 receptor (sST2) acts as a specific scavenger of IL-33 limiting its concentration and thus anti-inflammatory processes. Studies on the role of IL-33 in ACS are ambiguous, but a variety of evidence indicates its beneficial role. In contrast, sST2 is involved in inhibiting IL-33's beneficial role in ACS. IL-37 is an interleukin which expression is increased after inflammatory factor stimulation. Due to its anti-inflammatory character, it regulates innate and acquired immunity. The study evidences suggests its beneficial role in ACS. IL-23 is proinflammatory cytokin, affects the regulation of the immunological response, in particular the differentiation and stabilisation of Th17 cells and thus the production of IL-17 by Th17. The IL-23/IL-17 axis plays a crucial role in defence against extracellular pathogens. In addition, it plays an important role in the autoimmune response regulation. Few study data demonstares an adverse IL-23 role in ACS.

Aim

The aim of my study was to ocean the dynamics of serum IL-33, IL-37, IL-23 concentrations and their expression in PBMCs as well as serum sST2 levels in ACS patients undergoing PPCI at the time of ACS and 3 months later.

Materials and methods

The study involved 40 adult patients with ACS undergoing PCI. Patients were divided into ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) group and non- ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) + unstable angina (UA) group. Serum levels of IL-33, sST2, IL-37 and IL-23 were measured with ELISA at the onset of ACS and three months later. Additionally, IL-33, IL-37 and IL-23 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) was evaluated from the moment of ACS and three monts later.

Results

Patients with STEMI were characterised by younger age, were more frequent active smokers of nicotine and had fewer chronic diseases compared to the NSTEMI+UA group. The STEMI group in comparison to the NSTEMI+UA group had significantly higher serum IL-33 levels and IL-37 mRNA expression in PBMCs at the time of ACS; 3 months after ACS, sST2 serum levels were significantly higher, while IL-37 serum levels were at the point of significance. Both IL-23 serum concentration and mRNA expression in PBMCs showed no significant difference between STEMI and NSTEMI+UA at the time of ACS and 3 months later. A significant decrease in sST2 serum level was observed in all ACS patients after 3 months, sST2 levels remained elevated in the STEMI group. There was a significant decrease in IL-33 and IL-37 serum levels in STEMI patients after 3 months of ACS. There were no significant changes in IL-23 concentrations at 3 months after ACS. There were no significant correlations between IL-33, sST2, IL-37 and IL-23.

Conclusions

Patients with STEMI demonstrate the greater opposite dynamics of IL-33 and IL-37 levels at 3 months after the event compared to patients with NSTEMI+ UA. STEMI is characterised by a more intense immunological response expressed by IL-33, sST2, IL-37 levels, at the time of ACS and at 3 months post- PPCI. Significantly elevated IL-33 serum concentrations right before PPCI may indicate its role as an alarmin of ischaemic injury, concentrations higher than 118.36 pg/ml are a positive predictor of STEMI occurrence, while the absence of IL-33 mRNA expression in PBMCs may indicate the local character of the immunological response. The observed IL-37 level elevation with an increase in mRNA expression may indicate a systemic response. The observed IL-23 mRNA expression increase in PBMCs 3 months after ACS , without a correlating increase in IL-23 serum, suggests a defence mechanism preventing adverse IL-23 excess synthesis.